



孤独症治疗辟蹊径

细胞免疫学研究提示新思路

■本报记者秦志伟

“自闭症的病因是什么”是前不久上海交通大学和《科学》共同发布的 125 个全球最受关注的科学问题之一。自闭症也称孤独症谱系障碍(ASD)。

近日,《自然-神经科学》在线发表的最新研究中,科学家通过构建具有孤独症表型的新型母体免疫激活(MIA)疾病动物模型,揭示了 MIA 影响子代免疫系统并造成孤独症相关表型的机制,并提出采用工程化改造的调节性 T 细胞药物有望改善免疫异常型孤独症的核心症状,为后续临床转化研究提供了新思路。

上述研究成果由上海市精神卫生中心—中国科学院上海药物研究所联合实验室研究员周子凯课题组与南京医科大学大学生殖医学国家重点实验室教授季曼碧课题

组合作完成。

模拟“更真实的”致病机制

ASD 被认为是一类以社会交流障碍为主,伴有重复刻板行为及兴趣狭窄等特征的神经发育障碍性疾病。根据美国疾病控制与预防中心统计,近年来 8 岁儿童的 ASD 患病率逐年上涨,从 2000 年至 2002 年的 1/150, 到 2010 年至 2012 年的 1/68, 再到 2014 年的 1/59, 最新统计数字已达到 1/54。

厘清 ASD 致病机制是相关科学研究的重要目标,对临床治疗具有重要意义。然而,ASD 致病机制复杂,涉及遗传、环境等多方面因素。

关于 ASD 的生物学研究主要围绕经典的实验动物模型展开。由于 ASD 致病机制复杂,需要借助不同方式构建不同的 ASD 动物模型。据周子凯介绍,目前用于 ASD 致病机制研究的模式动物以小鼠为主,建模方式主要有疾病关联基因的转基因动物、MIA、化学物质诱导等。

研究团队选择了 MIA 动物模型。季曼碧向《中国科学报》介绍,该方式能够模拟已知的疾病相关的部分风险因素,表现出疾病相关的部分症状,还可以部分预测治疗的有效性。

“目前相关研究使用的免疫激活剂几乎全部是病毒感染模拟物聚肌胞苷酸 poly(I:C)和细菌感染模拟物脂多糖 LPS。这类单一化学物质能够有效激活固有免疫系统,但不能有效激活主要由 T 细胞介导的获得性细胞免疫反应,不能模拟病原体感染机体后诱导产生的全谱系免疫应答。”季曼碧说。

因此,亟须建立新的疾病模型,并揭示其模拟的“更真实的”致病机制。

为此,研究人员采用感染全球 1/3 人口的弓形虫速殖子可溶性复合抗原(STAg)诱导 MIA,建立子代具有免疫异常及孤独症表型的小鼠模型。

“STAg 是大分子混合物,可以有效激活免疫系统,同时又避免了活体病原体由母体垂直传播给子代后对 MIA 效应评估的影响。”季曼碧解释,之所以选择弓形虫而不是其他寄生虫的复合抗原来建立 ASD 模型,缘于全球有约 20 亿人感染弓形虫,“具有代表性”。

周子凯进一步补充道,该模型可以更好地模拟病理过程和机制,具有较高的结构效度,因此可拓宽研究人员对致病过程的理解,并有据可依地提出相应疗法、药物研发的思路 and 策略。

可持续至成年期

现有流行病学及实验动物研究结果表明,孕期母体感染病原体所引发的 MIA 是诱发子代产生孤独症的危险因素之一;同时,MIA 对子代的外周和中枢免疫系统可产生持久性影响,这可能是导致部分免疫异常型孤独症的原因。

研究团队通过对上述新型实验动物模型的研究进一步证实,子代小鼠直至成年都存在外周及中枢免疫谱系异常,并发现其 T 细胞谱特征与部分孤独症患者一致;且小鼠具有社交互动缺陷、重复刻板动作、交流障碍的孤独症核心症状。

“具体表现为 CD4⁺ T 细胞亚群比例失调和脑内星形胶质细胞介导的 IL-6 因子高表达,且持续至成年期。”周子凯说。

除此之外,成年期小鼠的脑白质微结构有不可逆的异常变化。这些“不一样”的症状与临床上部分孤独症患者的行为症状及内表型高度相似,也提示该疾病模型可以较好地反映实际病理过程,有较高的研究价值。

激活的小鼠调节性 T 细胞有效果

目前公认的 ASD 核心症状是社交互动缺陷、重复刻板动作、交流障碍,但尚无有效药物,仅有部分药物被用来治疗 ASD 非核心症状。

中南大学湘雅二医院教授李亚敏等人曾撰文介绍,仅利培酮和阿立哌唑被批准治疗 ASD 患儿的易怒症,临床仍缺乏治疗 ASD 核心症状的药物,且各药物疗效存在争议,其长期有效性和安全性还需更多临床研究予以论证。

研究团队在对其采用的疾病模型研究中,对小鼠的外周免疫和中枢神经免疫进行了较为系统全面的分析、筛查。结果显示,CD4⁺ T 细胞亚群的比例失调,包括调节性 T 细胞(T_{reg})比例显著下降。

T_{reg} 细胞对于维持免疫平衡起关键作用已获得学界公认。“我们尝试过继性输注高活性的 T_{reg} 细胞,结果发现,虽然对病鼠脑白质纤维微结构异常的改善相对有限,但可以有效逆转绝大部分免疫学和行为学表型。”周子凯说。

进一步研究发现,通过单细胞测序技术对比不同来源的 T_{reg} 细胞的转录组,研究人员鉴定出了一组高疗效的 T_{reg} 细胞亚群及其转录组学特征。这类高疗效的 T_{reg} 细胞能够更好地迁入与疾病症状关联的脑区并起效。

基于该研究结果,研究团队依照高疗效细胞亚群的分子特征进行工程化改造的 T_{reg} 细胞药物,有望改善免疫异常型孤独症的核心症状,为后续临床转化研究提供了新思路。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41593-021-00837-1>

2021 年“中国航天日”将启动系列活动

本报讯(记者甘晓)4 月 19 日,记者从国家航天局举行的新闻发布会上获悉,2021 年“中国航天日”主场活动将于 4 月 24 日在江苏省南京市举办,主题为“扬帆起航 逐梦九天”。

据悉,“中国航天日”主场活动将由开幕式、国际月球科研站宣介会、第四届中国航天大会、“中国航天公益形象大使”公益活动等 20 余场系列活动组成。

在 4 月 24 日上午举办的主场活动开幕式上,国家航天局将发布我国首个火星车名称,公布 2021 年“中国航天公益形象大使”;中国航天基金会将颁发“钱学森最高成就奖”“航天创新团队奖”等奖项,此外还将颁发首届“太空探索与艺术创想大赛”邀请赛奖项。

航天日期间,中国航天科普宣传周暨“航

天放飞中国梦”科普活动将于 4 月 27 日至 5 月 5 日在南京举办。科普区域将展出重大航天工程航天器模型、实物展品,月球样品实物及嫦娥五号返回舱、降落伞等实物首次在北京之外展出。其中,4 月 27 日至 30 日为学生团体预约参观,5 月 1 日至 5 日社会公众可预约参观。

此外,以“新起点 新征程 新愿景”为主题的 2021 年中国航天大会将于 4 月 23-26 日在南京召开,包括主论坛、国际论坛、科普活动等在内的 30 余项活动。

据悉,自 2016 年设立以来,“中国航天日”活动至今已举办五届,成为普及航天知识、激励科学探索、培植创新文化的重要平台,传承航天精神、凝聚强大力量的重要纽带,以及公众和世界了解中国航天的一个窗口。

“机智”号火星直升机首飞成功



本报讯 4 月 19 日,在火星白天时,美国国家航空航天局(NASA)价值 8000 万美元的小型火星直升机“机智”号成功起飞,在空中盘旋,并拍摄照片,然后再次降落在火星表面。这次持续时间不到 1 分钟的飞行是一个重要的里程碑:动力飞机首次在另一个星球上受控飞行。

据《科学》报道,美国东部时间 4 月 19 日 6 时 46 分,随着“机智”号的上升,数据开始缓慢地由“毅力”号火星车向太空轨道飞行器传递,再传回地球。

当激光测高仪显示直升机已升到约 3 米,证实飞行成功时,“机智”号工程师和科学家小组爆发出欢呼声。传送数据后,位于直升机腹部的摄像头拍摄了一张照片,显示出“机智”号在火星表面的影子。

“我们现在可以说人类在另一个星球上操控过旋翼飞机了。”NASA 喷气推进实验室“机智”号项目主管 MiMi Aung 说。

起飞前,这架重 1.8 公斤、纸巾盒大小的自动直升机开始旋转 1.2 米的反旋转叶片,直至叶片达到每分钟 2500 转以上的转速。最后一次检查后,叶片调整了螺距,成功“击败”了火星稀薄的空气,直升机得以上升。

自从 4 月 4 日“毅力”号火星车将“机智”



“机智”号火星直升机在首次飞行中拍摄到自己在火星表面的影子。
图片来源:NASA

号释放到火星表面以来,这架太阳能直升机一直表现良好。它度过了火星寒冷的夜晚,并在其升至 2 米高俯瞰约 65 米范围内的火星情况时,向火星车发出信号。安装在火星车探测器桅杆上的变焦相机拍摄的一张照片显示,这架直升机在空中盘旋。在随后的下行数据中,“机智”号可能会揭示它自己的侧装彩色摄像机从高处看到了什么。

Aung 在直升机测试前的一份简报中指出,直升机测试的目标是获得工程数据,这些

数据将用于建造可以再次在火星上操作的更大、更强的直升机。

据悉,在“毅力”号开始其主要的科学任务——收集岩石样本并返回地球之前,“机智”号还有 4 次飞行任务要完成。第二次飞行的高度将达到 5 米,且飞行时间将会更长。

Aung 表示,“机智”号最后的两次飞行中,其中一次可能会在项目团队规划的平坦、安全的区域外飞行。“我们想把它推向极限。”(辛雨)

超冷原子体系助力构造理想外尔半金属

本报讯 中国科学技术大学(以下简称中国科大)潘建伟院士、陈帅教授等与北京大学刘雄军教授等合作,在超冷原子模拟拓扑量子材料方面取得重要进展。他们在国际上首次利用超冷原子体系实现了三维自旋轨道耦合,并构造出有且仅有一对外尔点的理想外尔半金属能带结构。该研究成果近日发表于《科学》。

外尔半金属是一类重要的拓扑物态,其能带中的外尔点结构具有许多奇异的性质:它是一种拓扑磁单极子,且总是成对出现,其

附近的低能激发的运动模式符合“外尔费米子”的方程。有且仅有两个外尔点的外尔半金属——理想外尔半金属,是外尔半金属“家族”中最基础的一员。

超冷原子体系具有环境干净、高度可控等重要特性,通过超冷原子研究拓扑量子物态是目前量子模拟领域中的热点,其中人工合成自旋轨道耦合是实现拓扑物态的一项重要技术。实现外尔半金属等高维拓扑物态的模拟,三维自旋轨道耦合是其必要条件,意味着需要构建更加复杂的三维非阿贝尔规范

势,但是这一一直是超冷原子量子模拟领域的重大挑战。

为实现三维自旋轨道耦合和理想外尔半金属能带,研究团队设计了巧妙的光路,通过将光晶格“旋转”45°,并将相位锁定,准确构造出理论方案中三维结构的拉曼势,合成三维自旋轨道耦合,同时通过调节实验参量合成了有且仅有两个外尔点的能带结构,并用两种方法印证了理想外尔半金属能带的实现。(桂延安)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.abc0105>

高分子纳米神经形态忆阻器制备成功

本报讯 近日,华东理工大学化学与分子工程学院教授陈或团队与上海交通大学研究员刘钢、合肥工业大学教授张章合作,利用二维有机共轭策略提高高分子的共平面性、结晶度和阻变稳定性,通过微纳加工技术制备了良率高达 90%的低功耗纳米神经形态器件。这种器件具有可与金属氧化物忆阻器相比拟的应用潜力,为发展小型化、高密度与低功耗存算计算技术提供了新的材料体系和优势器件基础。相关研究成果发表于《自然-通讯》。

创新设计和制备兼具记忆和逻辑运算功能的新型忆阻功能材料,开发具有优异保持力、耐用性和器件性能一致性的忆阻器,已成为后摩尔时代人工智能芯片领域

重要的创新方向,也是一项极具挑战性的课题。

虽然这类器件具有结构简单、速度快、功耗低、存储容量高和存内数据处理能力及与 CMOS(互补金属氧化物半导体技术)工艺兼容等优点,但大多数阻变介质的结构不均匀性通常会导致随机和高度局部的电阻开关特性,从而降低了实际应用中纳米级忆阻器的良率和可靠性。

研究人员以制备的二维共轭高分子 PBDTT-BQTPA 为活性层,在国际上首次制备了线宽为 100 纳米的高分子忆阻器件,在百纳米到百微米的尺度范围内呈现了均匀的忆阻调变,器件响应时间小于 32 纳秒,功耗仅为 10~15 焦耳/比特,循环耐受性大

于 108,器件良率高达 90%以上。研究人员利用这种具有高稳定性和快速响应特点的有机高分子忆阻器件构建了二进制神经网络,并用于手写阿拉伯数字的识别。结果表明,使用 1 万张图片训练 1 个周期后的识别率可以达到 99.23%。

据介绍,该器件的模拟忆阻行为不仅能够执行十进制四则算术运算,还可以完成基本的二元布尔逻辑运算,从而在单一聚合物忆阻器中实现多值信息存储与处理功能的集成。陈或表示,多态编码方式可以在单个器件中存储更多的信息,从而提高有效面积上的存储密度。(黄辛)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22243-8>

未来互联网试验设施 FITI 主干网开通

本报讯(记者温才妃、陈彬)4 月 20 日,“未来网络试验设施国家重大科技基础设施——未来互联网试验设施 FITI(Future Internet Technology Infrastructure)”高性能主干网开通仪式在清华大学举行。

FITI 是我国信息领域第一个国家重大科技基础设施项目“未来网络试验设施”的重要组成部分,由清华大学等 40 所高校承建,以 IPv6 技术为主,覆盖全国 31 个省、自治区和直辖市,旨在为我国研究和设计未来互联网体系结构提供国际领先的开放性试验环境。

据介绍,FITI 主干网的核心节点分布在全国 31 个省、自治区和直辖市的 35 个城市的 40 所高校,可为各类用户提供未来

互联网物理层、数据链路层、网络层、传输层、应用层的试验服务,支撑 FITI 成为仿真实不少于 4096 个异构网络的超大规模未来互联网试验环境。目前开通的 FITI 高性能主干网核心节点间的最高带宽达 200G,实现了与国内外 IPv4/IPv6 试验设施的互联互通。

FITI 不仅基于纯 IPv6 网络,同时还可以支持下一代互联网真实源地址验证体系 SAVA。SAVA 支持互联网的端系统地址精确定位和溯源,突破了下一代互联网体系结构的安全可信关键技术,并在国家重要部门及重点行业网络中实现了规模化应用。

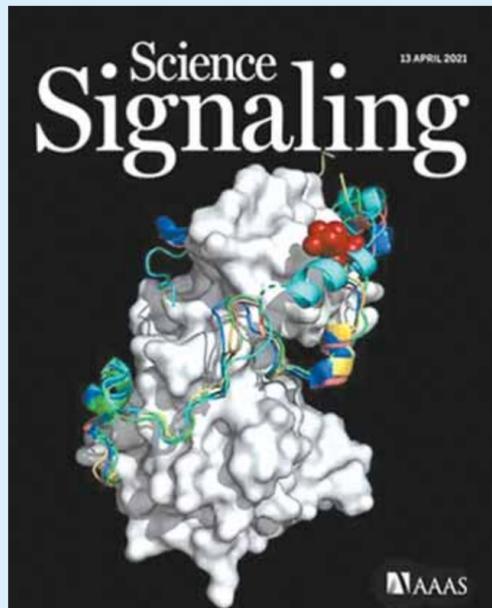
1994 年建成的 CERNET,标志着中国

自行设计和建设的第一个采用 TCP/IP 协议的全国性计算机互联网络正式开通,在推动我国互联网及其应用的发展中起到了重要作用。

2004 年建成的中国下一代互联网示范工程 CNGI 核心网络 CERNET2,标志着中国开启对互联网关键技术的探索与研究。CERNET2 创新性地采用了纯 IPv6 技术架构,成为我国研究下一代互联网技术、开发重大应用、推动下一代互联网产业发展的重要基础设施。

与 CERNET 和 CERNET2 相比,FITI 更加面向全国各类科研单位的未来互联网进行研究和探索,是继 CERNET 和 CERNET2 之后的第三张大网。

看封面



蛋白复合体“催熟”激酶

近日出版的《科学—信号》封面文章表明,蛋白复合体 mTORC2 介导的一个进化上保守的基序——TIM 的磷酸化,能够使 AGC 激酶(一种蛋白激酶)成熟。

封面中的图像显示了激酶结构域(白色)和蛋白激酶——PKCβII(青色)、PKCθ(蓝色)、PKCη(绿色)、Akt1(红色)、PKA(橙色)的 C-末端序列。新合成的 PKCβII 通过 TIM 二聚,而 mTORC2 对 TIM 的磷酸化消除了这种二聚作用,最终使 PKCβII 具有完全的催化活性。

TIM 位于 PKCβII 的 α-螺旋上,而不是其他 AGC 激酶上,这可能解释了 mTORC2 对 PKC 的差异调控。(徐锐)

图片来源:Baffi 等/Science Signaling